

## ТРАНСФОРМАЦИИ 1,2,3-ТИАДИАЗОЛОВ

Т.А. Калинина, Ю.Ю., Моржерин Т.В. Глухарева

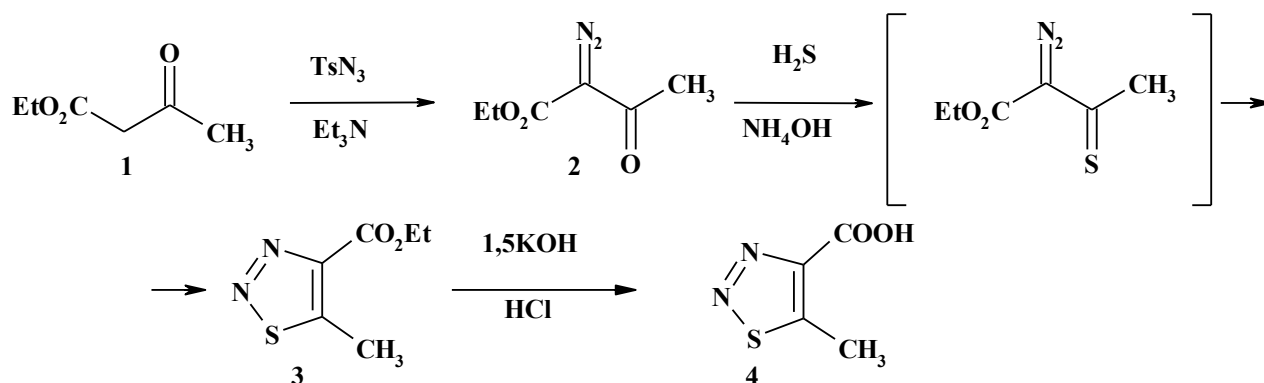
ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург

Производные 1,2,3-тиадиазолов привлекают особое внимание из-за обнаружения в их ряду соединений, обладающих биологической активностью, а также из-за их способности к интересным химическим превращениям.

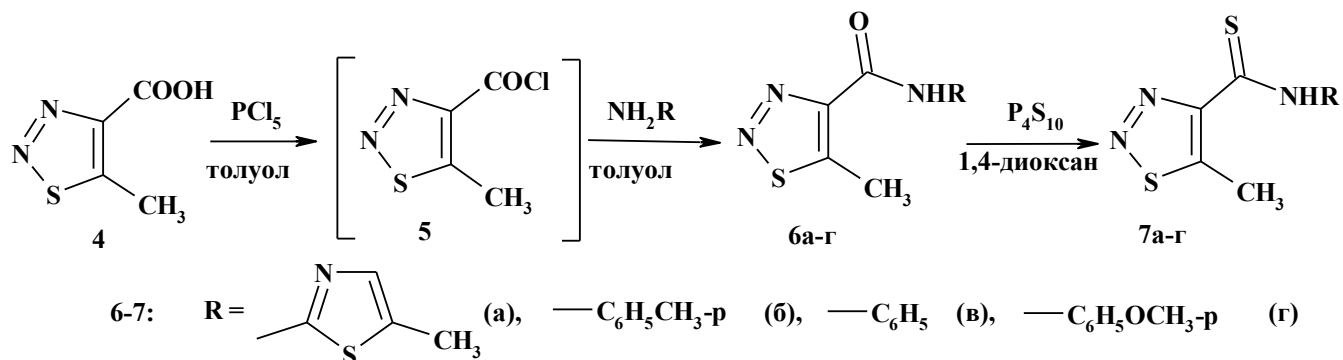
1,2,3-Тиадиазольный цикл находится в равновесии с открыто-цепной формой  $\alpha$ -дiazотионом. Равновесие смещено в сторону циклической формы. При наличии в положениях 4 или 5 цикла подходящих центров для атаки диазо- или тионной групп возможна трансформация 1,2,3-тиадиазолов в другие гетероциклы.

Первым этапом наших исследований стали 1,2,3-тиадиазолы, содержащие в 4 положении карботиоамидную группу.

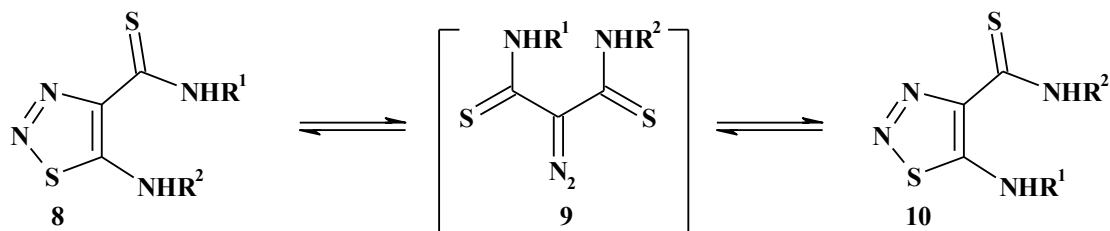
Нами был наработан ряд 1,2,3-тиадиазол-4-карботиоамидов по следующей схеме. Исходным реагентом является ацетоуксусного эфира **1**, который при взаимодействии с тозилазидом образует диазоацетоуксусный эфир. Далее через полученный сложный эфир пропускался сероводород, который получают при взаимодействии сульфида натрия с ортофосфорной кислотой. Потом проводился щелочной гидролиз сложноэфирной группы с выделением кислоты **4**. Строение 5-метил-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты подтверждено данными спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и элементного анализа. В спектре соединения **4** можно наблюдать сигнал кислого протона в виде синглета в области 4,0 м.д, а также сигнал протонов метильной группы в виде синглета в области 2,84 м.д.



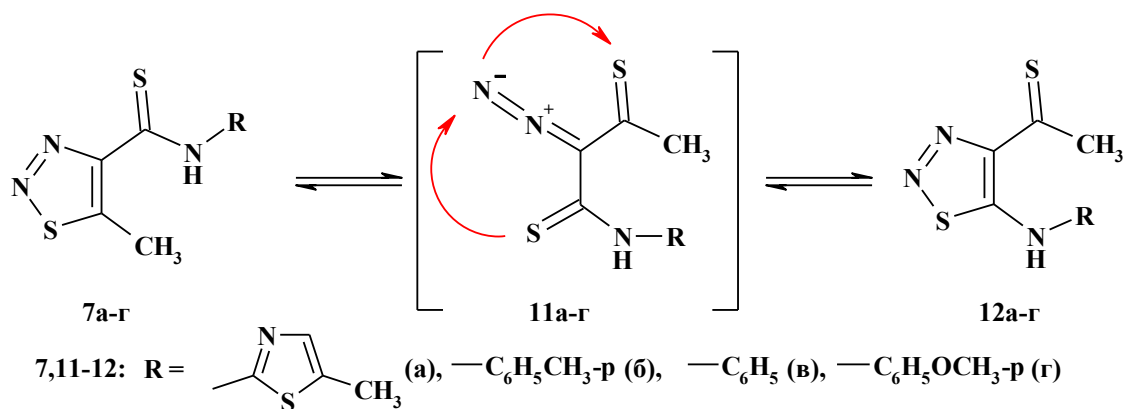
Реакция получения амидов протекает через хлорангидрид **5** при добавлении к кислоте пятихлористого фосфора. в толуоле и последующим добавлением соответствующего амина. Тионирование амидов 1,2,3-тиадиазолов проходит при добавлении избытка  $P_4S_{10}$  и последующей кристаллизацией соединений **7** из воды.



Известно, что циклизация диазомалондитиоамидов **9** обратима, а направление перегруппировки **8** и **10** имеет термодинамический контроль и определяется относительно стабильностью изомерных гетероциклов: более объемный заместитель у атома азота в 5-аминогруппы стабилизирует цикл за счет образования водородной связи с атомом серы карботиоамидной группы.



Соединения **7a,б** являются аналогами 5-амино-1,2,3-тиадиазол-4-карботиоамидов, которые находятся в двух равновесных формах. Поэтому мы предположили, что соединения **7** также могут существовать в двух изомерных формах: 1,2,3-тиадиазол-4-карботиоамиды и 4-тиокетон-5-амино-1,2,3-тиадиазол **11**. Эти предположения подтверждают и данные ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии.



Для синтезированных соединений **7** в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ , снятых в хлороформе, наблюдается сдвиги сигналов всех протонов по сравнению с исходными амидами, также присутствуют второй набор сигналов до 10% (по интегральной интенсивности соотношение изомеров 9:1), отнесенные к изомерным тиадiazолам с тиаамидной и тиокетонной группой в 4-положении цикла. Стоит отметить, что в спектре ЯМР  $^1\text{H}$ , снятых в ДМСО- $\text{D}_6$ , мы наблюдаем для тиадiazолов также два набора сигналов, но уже в соотношении 6:1.

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  продукта реакции **7a** наблюдали сигналы всех углеродов ароматического кольца при 119,91, 123,68, 129,58 и при 137,05 м.д, сигнал углерода при 21,18 м.д. соответствует метильной группе при бензольном кольце, при 158,72 и 135,48 м.д. сигналы углеродов тиадiazольного цикла и углерод метильной группы в положении 5 1,2,3-тиадiazола находится в области 13,17 м.д. Сигнал углерода при 183,6 м.д. был отнесен к сигналу углерода карботиаамидной группы. Если бы полученное соединение находилось в форме второго изомера, то сигнал углерода тиокетонной группы регистрировался в районе 200 м.д.

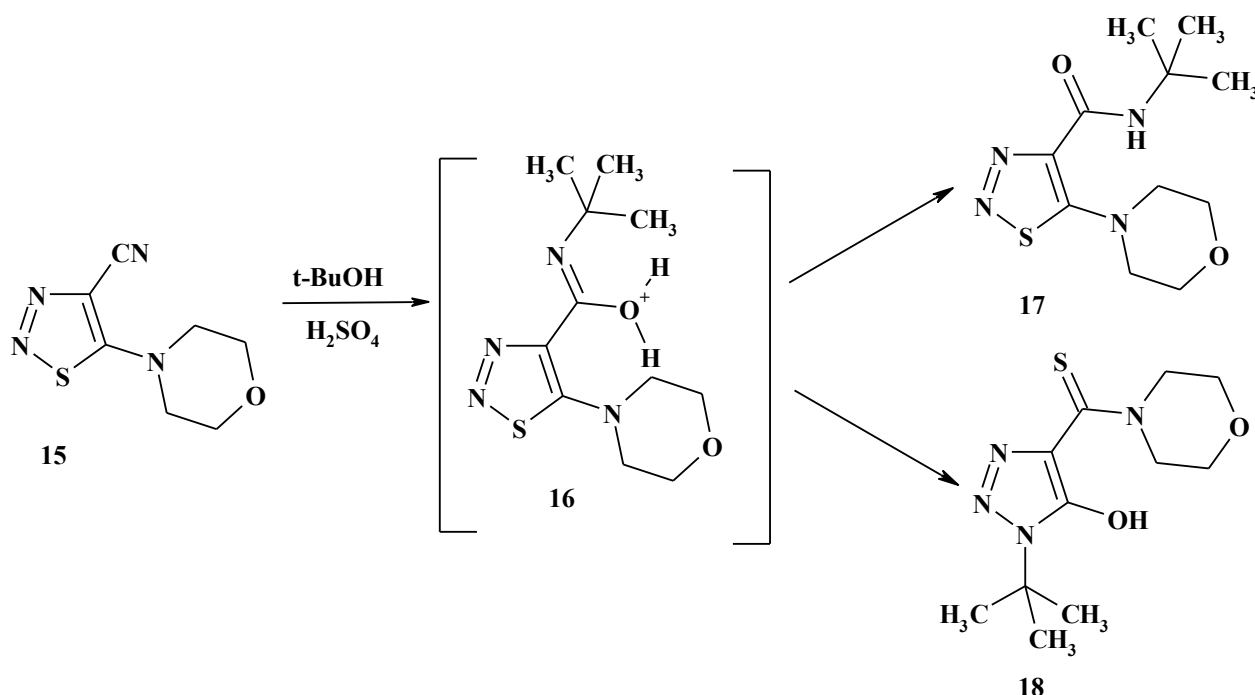
По данным же рентгеноструктурного анализа тиадiazол находится в карботиаамидной форме.

Были совершены попытки проведения реакции Кневенагеля с малоновым эфиром, но они не прошла. Возможно, тиокетонной формы настолько мало, что равновесие не сдвигается.

Таким образом, нами показано, что тиадiazолы **7** находятся в равновесии с тиадiazолами **11**, равновесие сдвинуто в сторону карботиаамида, в более

полярном растворителе ДМСО увеличивается доля тиокетона по сравнению с менее полярным  $\text{CDCl}_3$ .

Следующим шагом исследований стал синтез 4-циано-5-морфолино-1,2,3-тиадиазола **15**, который был получен реакцией диазопереноса на тиоамид циануксусной кислоты **15**, реакция протекает при охлаждении до  $0^\circ\text{C}$  и перемешивании в спирте. К исходному соединению прикапывают раствор тозилата. Тиadiaзол выпадает в осадок, в то время как тозиламид хорошо растворим в спирте. Была проведена реакция Риттера - это реакция нитрилов со спиртами в сильноокислой среде. В качестве спирта использовался третбутанол. Реакция проводилась в уксусной кислоте, кипятили 2 часа. Структура выделенного продукта пока неопределена. Предполагается что прошла перегруппировка и возможно получение триазола. Механизм реакции Риттера начинается с образования из третичного спирта карбокатиона, который взаимодействует с нуклеофильным атомом азота нитрильной группы и далее идет гидролиз интермедиата с образованием замещенного карбоамида.

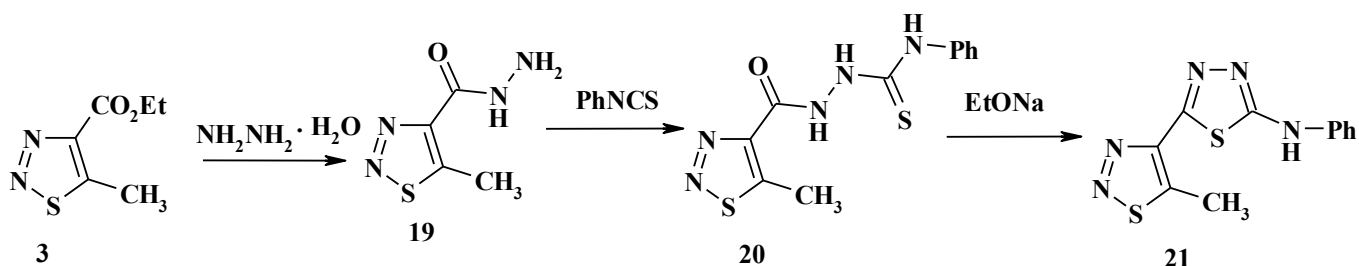


Следующим шагом нашего исследования стал синтез ансамблей гетероциклов: 2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)-1,3,4-тиадиазола.

При добавлении к этиловому эфиру 5-метил-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты **3** водного гидразингидрата был получен гидразид 5-метил-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты.

Соединению **20** получают при взаимодействии фенилизотиоцианата с гидразидом **19**. Реакция протекает в толуоле при кипячении и активном перемешивании в течение часа.

В щелочной среде соединение **20** циклизуется с образованием в положении 4 1,2,3-тиадиазола 5-аминофенил-1,3,4-тиазольного цикла. Строение соединения **20** было идентифицировано ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопией.



Аминотиадиазол **22** был получен по известной методике при взаимодействии соответствующего циантиоацетамида с тозиламидом в толуоле в присутствии основания  $\text{Et}_3\text{N}$  при охлаждении и перемешивании.

Реакция взаимодействия 5-амино-1,2,3-тиадиазола с ацетоуксусным эфиром протекает в уксусной кислоте при перемешивании и нагревании. В результате нами было выделено с выходом 70% индивидуальное соединение, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  которого наблюдается сигнал сложноэфирной группы в виде триплета при 1,46 м.д. ( $\text{CH}_3$ ) и в виде квартета при 4,61 м.д. ( $\text{OCH}_2$ ), сигнал метильной группы в области 2,45 в виде трехпротонного синглета, также имеется при 6,41 м.д. синглет, соответствующий  $\text{CH}$ -группе.

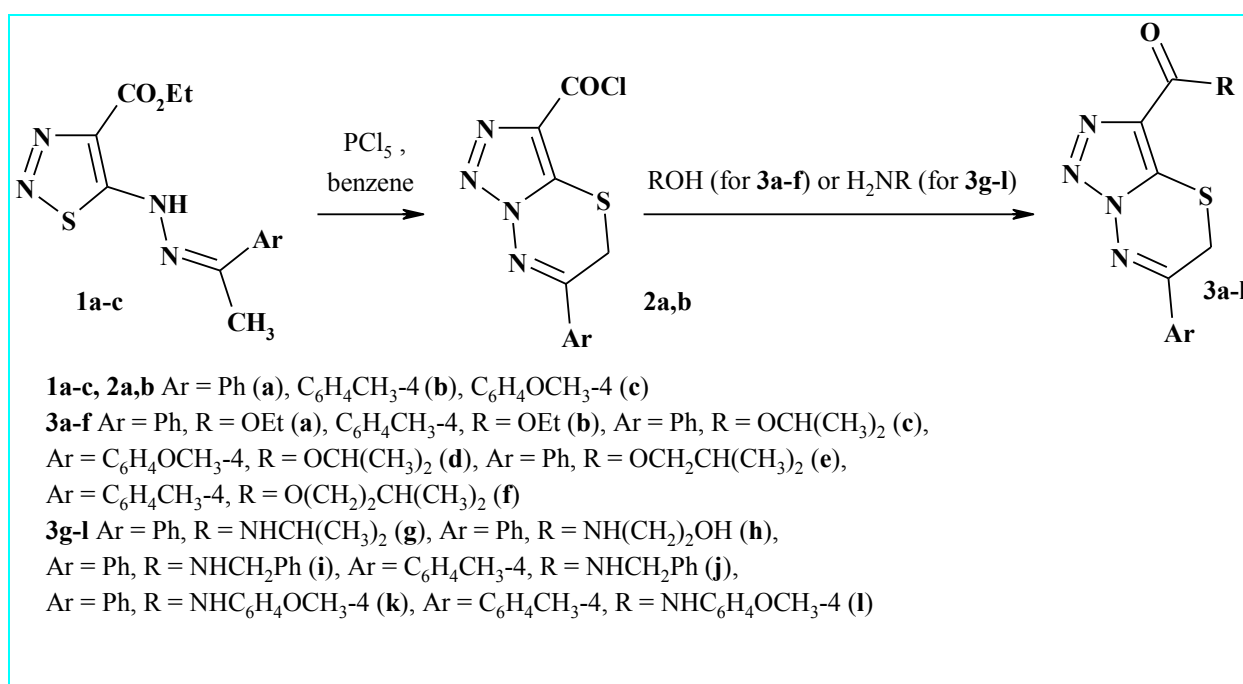
Таким образом в ходе реакции протекает перегруппировка Димрота с образованием 5-меркапто-1,2,3-триадиола и его конденсация с ацетуксусным эфиром в триазолотиазин **24**.

В данной дипломной работе изучены методы синтеза и свойства 1,2,3-тиадиазолов. Синтезирована две гетероциклические системы: 2-(5-метил-[1,2,3]-

тиадиазол-4-ил)-[1,3,4]-тиадиазол-2-ил-фениламин и этиловый эфир 2-метил-4-оксо-[1,2,3]триазоло[5,1-b][1,3]тиазин-8-карбоновой кислоты.

Показано, что 5-метил-1,2,3-тиадиазол-4-N-R-карбоксамиды находятся в равновесии с (5-R-амино-1,2,3-тиадиазол-4-ил)метилтиокетонами, равновесие смещено в сторону тиоамидов, в более полярном растворителе ДМСО увеличивается доля тиокетона по сравнению с менее полярным  $\text{CDCl}_3$ .

Далее нами была проведена трансформация 1,2,3-тиадиазолилгидразонов ацетофенонов под действием  $\text{PCl}_5$  с образованием хлорангидридов триазолотиадиазин 3-карбоновых кислот.



Получение таких триазолотиадиазинов описано в двух статьях. Лаббе получал такие соединения через перегруппировку 5-гидразин 1,2,3-тиадиазолов с бромацетофенонами. Такая же перегруппировка описана в статье нашей научной группы, при обработке 5-гидразино-1,2,3-тиадиазолов ацетофенонов хлористым тионилем. Однако в данном случае не происходило превращение сложноэфирной группы в хлорангидридную и протекало хлорирование метиленовой группы тиадиазольного цикла. Выделенный хлорангидрид тиадиазинтриазола 3-карбоновой кислоты был использован для получения различных амидов и сложных эфиров.